На правах рукописи

Мальцева Ирина Владимировна

ОСОБЕННОСТИ ПСИХОВЕГЕТАТИВНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА (18-21 ГОД)

3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки)

Автореферат
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Барнаул – 2024

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:
Котовщикова Елена Федоровна – доктор медицинских наук, профессор

Научный консультант:
Шереметьева Ирина Игоревна – доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:
Нечаева Галина Ивановна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины ДПО Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Евсевьева Мария Евгеньевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Новосибирск

Защита диссертации состоится «__ » _____ 2025 года в ___ часов на заседании диссертационного совета 21.2.001.01, созданного на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 656038, г. Барнаул, ул. Молодежная, 7

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (656031, г.Барнаул, ул. Папанинцев, 126; https://www.asmu.ru)

Автореферат разослан «__ » _____ 2024 года

Ученый секретарь
диссертационного совета 21.2.001.01
доктор медицинских наук, профессор Антропова Оксана Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани (НДСТ) характеризуется широкой распространенностью в популяции (по данным разных авторов от 30 до 85%), полиорганностью поражения, прогредиентностью течения, а в ряде случаев ранней инвалидизацией и смертностью в молодом, а значит трудоспособном, призывном и детородном возрасте, что обуславливает не только медицинскую, но и социальную значимость данной проблемы [Нечаева Г.И. и соавт., 2020; Мартынов А.И. и соавт. 2018; Земцовский Э.В. и соавт., 2008].

НДСТ – генетически детерминированная аномалия развития мезенхимального матрикса организма, которая приводит к снижению прочности соединительной ткани органов и систем [Кадурина Т.И., Аббакумова Л.Н., 2015; Мартынов А.И. и соавт., 2016]. Центральная нервная система (ЦНС) является одной из наиболее коллагенизированных систем организма, поэтому облигатно вовлечена в патологический процесс при системной соединительнотканной недостаточности. Однако имеются лишь единичные исследования, которые посвящены изменениям со стороны нервной системы у пациентов с НДСТ, полученные данные носят разрозненный и противоречивый характер [Бутолин Е.Г. и соавт., 2012; Губанова М.В. и соавт., 2018; Хайбуллина Д.Х. и соавт., 2023]

Самостоятельное клиническое значение НДСТ возрастает с появлением работ о влиянии дисплазии на формирование врожденных аномалий развития сосудов головного мозга, развитие хронических и острых нарушений мозгового кровообращения, появление вегетативной дисфункции, психических нарушений, изменение нейроэндокринного статуса, приводящих к ухудшению качества жизни и значимому снижению адаптационных возможностей [Дума С.Н. и соавт., 2012; Белова Р.В., 2013; Акимова А.В. и соавт., 2018; Мартынов А.И., Нечаева Г.И., 2018]. Показано, что наличие сосудистых аномалий ассоциируется с повышенным риском развития раннего атеросклероза и сосудистых катастроф у молодых пациентов [Костик И.А., 2009]. В последующем степень выраженности патологических изменений в ЦНС при НДСТ только усугубляется. Представляется актуальным комплексное изучение изменений со стороны нервной системы у больных с НДСТ в молодом возрасте до развития значимых патологических состояний, что имеет важное практическое значение.

Полноценная работа нервной ткани во многом зависит от состояния окружающей ее соединительной ткани, в том числе от состояния сосудов, обеспечивающих приток и отток крови по магистральным сосудам, распределение крови внутри ЦНС, эндотелиоцитов и перицитов, участвующих в образовании гематоэнцефалического барьера, клеток микроглии, выполняющих санационную функцию в ЦНС, мозговых оболочек (твёрдая, паутинная, мягкая), выполняющих защитную, каркасную, амортизирующую функции, участвующих в продукции спинно-мозговой жидкости и в целом обеспечивающих нормальную ликвородинамику, соединительнотканных оболочек периферических нервов (эпиневрий, периневрий, эндоневрий) [Блинов Д.В. 2014; Алексеева О.С. и соавт., 2019]. На субклеточном уровне наиболее значимыми для работы нервной системы являются медиаторные молекулярные системы. Так, избыток провоспалительных медиаторов и недостаток нейротрофических факторов способны изменять синаптическую пластичность, подавляют нейрогенез и способствуют нейродегенерации, обуславливая молекулярные механизмы патогенеза и коморбидности неврологических и психических заболеваний [Сеунг С., 2014, Гуляева Н.В. и соавт., 2016]. Согласно представлению А.Д. Сперанского, нарушение регуляции обмена в тканях и органах может быть первичным для многих патологических процессов, что получило подтверждение на примере больных с проявлениями НДСТ.

У большинства пациентов с соединительнотканной дисплазией одним из самых первых уже в раннем детском возрасте развивается синдром вегетативной дисфункции (СВД), определяясь в 97% случаев наследственных синдромов и у 78% пациентов с НДСТ. Тяжесть клинических проявлений вегетативной дисфункции увеличивается по мере выраженности

дисплазии. Наряду с вегетативной дисфункцией для пациентов с системной неполноценностью соединительной ткани характерно развитие нарушений психической сферы: невротические расстройства, тревожность, депрессия, ипохондрия, обсессивно-фобические расстройства, нервная анорексия. Однако на сегодняшний день нет единого взгляда на патогенетические механизмы развития психовегетативных нарушений при НДСТ, при этом понимание развития непсихотических психических нарушений особенно в молодом возрасте становится все более и более важным для клиницистов.

Таким образом, состояние соединительной ткани, вероятно, оказывает влияние на все уровни ЦНС от микро- до макроуровня, но не нашло достаточных подтверждений в доступных литературных источниках. Из вышеизложенного следует, что вопросы изучения психовегетативных расстройств у лиц молодого возраста с различными проявлениями НДСТ являются весьма актуальными, однако остаются малоизученными.

Цель исследования – изучение особенностей психовегетативных проявлений недифференцированной дисплазии соединительной ткани у лиц молодого возраста (18-21 год) на основе комплексного клинического и лабораторно-инструментального обследования.

Задачи исследования

1. Изучить клинические проявления НДСТ и определить пороговые значения установления наличия и выраженности соединительнотканной недостаточности у лиц молодого возраста (18-21 год).
2. Выявить изменения психовегетативного статуса при НДСТ и определить их взаимосвязь с показателями крови (эритроциты, MCV, MCH, ферритин, моноциты и провоспалительные цитокины – IL-l, IL-6, TNF-α) и лабораторных маркеров нейротрофики (BDNF), нейродегенерации (NSE) и церебральной ишемии (антитела к NR-2).
3. Разработать формулу, включающую наиболее значимую совокупность фенотипических маркеров НДСТ и показателей психовегетативного статуса у лиц молодого возраста, связанных с риском повышения в крови антител к NR-2, с помощью метода многофакторного регрессионного анализа.
4. Выявить характерные для НДСТ изменения церебральной гемодинамики и биоэлектрической активности мозга и определить связь обнаруженных нарушений с развитием непсихотических психических расстройств (тревожность и депрессия) и синдрома вегетативной дисфункции.

Научная новизна исследования. Впервые определен диагностический порог (17 баллов) для установления умеренной НДСТ и 39 баллов – выраженной НДСТ у лиц молодого возраста (18-21 год) при оценке внешних фенотипических признаков по классификации Т.И. Кадуриной.

Получены новые данные об участии системной соединительнотканной недостаточности в развитии психовегетативных расстройств у лиц молодого возраста, а также трофических нарушений в ЦНС по уровню соответствующих маркеров в периферической крови: изменение соотношения моноцитов в пользу провоспалительной субпопуляции, снижение мозгового нейротрофического фактора BDNF, увеличение маркера антител к NR-2 в периферической крови.

Впервые с помощью многофакторного регрессионного анализа выявлены показатели, значимые для оценки риска повышения антител к NR-2: женский пол, голубые склеры, степень выраженности НДСТ, мягкие ушные раковины и потливость.

Впервые в результате анализа ЭЭГ обнаружена связь НДСТ с развитием таламокортикальной дизритмии. Усиление синхронизирующих влияний таламуса сопровождается большей выраженностью НДСТ, СВД, астении, личностной тревожности, депрессии, интернет-зависимости, индекса влияния головной боли на повседневную активность.

Теоретическая и практическая значимость работы

1. В результате проведенного исследования получены данные, дополнившие существующее представление о важности роли НДСТ в развитии психовегетативных нарушений у лиц молодого возраста.

2. Выявлены пороговые значения баллов НДСТ у лиц молодого возраста для определения степени выраженности соединительнотканной неполноценности.

3. Определена значимость изменения показателей крови в развитии психовегетативных расстройств, а также трофических, дегенеративных и ишемических процессов в головном мозге по уровню соответствующих маркеров.

4. Использование калькулятора-рискометра, разработанного для повышенного маркера антител к NR-2, позволяет определить группу риска по цереброваскулярным осложнениям среди лиц молодого возраста на амбулаторном этапе.

5. Предложен алгоритм ведения терапевтом пациентов молодого возраста с целью выявления и определения степени выраженности НДСТ и психовегетативных нарушений.

Методология и методы исследования. Диссертационная работа была выполнена в период с 2018 по 2023 гг. на базе кафедры пропедевтики внутренних болезней им. профессора З.С. Баркагана ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, а также КГБУЗ «Краевая клиническая больница скорой медицинской помощи №2». Объектом исследования явились лица молодого возраста (17-21 год) с НДСТ и без нее.

В работе были использованы общеклинические, лабораторные, инструментальные методы исследования, статистический анализ данных. Выводы были сделаны на основании результатов статистического анализа, в том числе ROC-анализа с расчетом отношения шансов, корреляционного и логистического регрессионного анализа.

Положения, выносимые на защиту

1. Пороговым значением для лиц 18-21 года является 17 баллов для выявления умеренной НДСТ и 39 баллов – для выраженной НДСТ при оценке внешних фенотипических признаков по классификации Т. И. Кадуриной.

2. Выраженность психовегетативных нарушений в молодом возрасте не связана с наличием клинически значимого или латентного дефицита железа и уменьшается при повышении противовоспалительной субпопуляции моноцитов. При выраженной НДСТ обнаружено снижение абсолютного числа моноцитов и изменение соотношения в сторону провоспалительной субпопуляции.

3. Степень выраженности НДСТ является предиктором повышения содержания антител к NR-2 и снижения нейротрофического фактора мозга BDNF, но не влияет на уровень маркера нейродегенерации NSE в крови. Снижение гемоглобина и эритроцитарных индексов сопровождается повышением BDNF, NSE и антител к NR-2. У женщин уровень и частота повышения антител к NR-2 оказались в 1,6 и 4 раза соответственно выше, чем у мужчин.

4. Для НДСТ характерно развитие патологической извитости магистральных сосудов брахиоцефальной зоны, которое не сопровождается изменениями психовегетативного статуса, исследуемых маркеров нейротрофики, нейродегенерации и антитела к NR-2 (маркер церебральной ишемии). У обследованных лиц с таламо-кортикальной дизритмией определяется большее число баллов НДСТ и выраженность психовегетативных нарушений, чем у лиц с неизмененной ЭЭГ.

Степень достоверности результатов. Достоверность полученных результатов подтверждается достаточным объемом выборки (175 человек), четкой постановкой цели и задач, использованием современных лабораторных, инструментальных методов исследования и методов статистической обработки данных с применением программного обеспечения RStudio (RStudio, Inc., США, URL https://www.rstudio.com) на языке R (версия 4.0.2). Получены свидетельства о регистрации баз данных (№2021620372 от 02.03.2021 г., №2021621144 от 31.05.2021 г.).

Апробация материалов диссертации. Материалы диссертации были представлены и обсуждены на 55-й Межрегиональной научно-практической конференции РНМОТ (Барнаул, 2019), VIII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы внутренней патологии. Дисплазия соединительной ткани» (Омск,

2019), XXII городской научно-практической конференции молодых ученых «Молодежь – Барнаулу» (Барнаул, 2020), XII Российской (итоговой) научно-практической конференции с международным участием студентов и молодых ученых «Авиценна – 2021» (Новосибирск, 2021), Всероссийской конференции с международным участием: «Коморбидность: междисциплинарный подход» (Барнаул, 2022), Научно-практической конференции «Индивидуализация подхода и формирование групп риска заболеваний в работе первичного звена» (Барнаул, 2023), цикле образовательных семинаров РНМОТ «Коморбидность в клинической практике» (Барнаул, 2023), Российской конференции с международным участием «Психиатрия Алтайского края: от Эрдмана Ю.К. и до сегодняшних дней» (Барнаул, 2023), 111-й межрегиональной научно-практической конференции РНМОТ (Барнаул, 2024). Стендовые доклады представлены на XXVIII, XXIX Международной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов» (Москва, 2021, 2022). Апробация диссертации проведена на заседании проблемной комиссии ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Внедрение результатов исследования. Результаты исследования используются в учебном процессе кафедры пропедевтики внутренних болезней имени профессора З.С. Баркагана ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России. Научные положения и практические рекомендации внедрены в клиническую практику КБУЗ «Краевая клиническая больница скорой медицинской помощи №2».

Публикация материалов диссертации (научных исследований). По теме диссертации опубликовано 15 научных работ, в том числе 4 статьи в журналах из перечня ВАК РФ, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук. Имеется патент на изобретение «Способ определения группы риска по развитию хронической ишемии головного мозга среди лиц молодого возраста» (патент №2803075, решение о выдаче патента 06.09.2023).

Личный вклад автора. Автор диссертации внес определяющий вклад в разработку дизайна научного исследования, постановку цели и задач, сбор и анализ материала, статистическую оценку и интерпретацию результатов, формулировку выводов и практических рекомендаций. Автор лично написал статьи, тезисы и выступил с устными докладами по теме диссертации.

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа изложена на 163 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, списка иллюстративного материала. Список литературы включает 213 источников, из которых 60 – в зарубежных изданиях. В работе содержится 48 таблиц, 17 рисунков и 19 приложений.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено в соответствии с протоколом, который был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России (выписка из протокола № 9 от 27.11.2018). Все участники перед выполнением исследования прошли процедуру подписания информированного согласия.

Проведено сплошное обследование 175 человек в возрасте 18-21 года, из них 39 мужчин (22%) и 136 женщин (78%) (дизайн исследования представлен на рисунке 1). Критерии включения: возраст 18-21 год; согласие пациента и подписание информированного согласия научастие в исследовании в соответствии с планом, отраженным в информационном листке, и обработку личных данных. Критерии невключения: отказ от участия в исследовании; беременность и период лактации у женщин; органические заболевания головного мозга, психотические психические расстройства в анамнезе; соматические заболевания в стадии обострения или декомпенсации, инфекционные заболевания в течение месяца до забора материала; приём психотропных препаратов (нейролептиков, антидепрессантов, транквилизаторов, противоэпилептических средств).

Всем участникам было проведено физикальное обследование для определения наличия внешних фенотипических проявлений НДСТ согласно классификации Т.И. Кадуриной (кроме индекса Кердо, который используется в педиатрической практике).

С целью верификации и количественной оценки проявлений психовегетативного синдрома использовали общепризнанные методики: опросник А.М. Вейна для выявления признаков вегетативных нарушений (синдром вегетативной дисфункции – СВД); шкалу астенического состояния Л.Д. Малковой (адаптированную Т.Г. Чертовой) для оценки выраженности астении; тест Спилбергера-Ханина для определения ситуативной и личностной тревожности; шкалу депрессии Бека для выявления наличия и уровня депрессии; индекс HIT-6 для изучения влияния головной боли на повседневную активность; методику Н. Холла для оценки эмоционального интеллекта; тест Хека-Хесса для оценки вероятности невроза; тест К. Юнга для определения типологических особенностей личности; тест С. С. Степанова для оценки психологического возраста; тест Р. С. Немова для определения развития волевых качеств; тест Ассингера для оценки коммуникативных способностей; методику Крепелина для оценки умственной работоспособности; также использовали анкету для определения интернет-зависимости.

Всем обследованным проведены общий анализ крови, количественное определение ферритина, Il-1 и Il-6, TNF- α, NSE, BDNF, антител к NR-2. Уровень антител к NR-2 определялся с использованием набора фирмы DRD «NR2-АТ-ИФА» (г. Улан-Удэ), ферритина, Il-1 и Il-6, TNF-α, NSE – реактивов компании «Вектор» (г. Новосибирск), BDNF – реактива компании BCM Diagnostics (США) методом иммунно-ферментного анализа сэндвич-типа.

Инструментальное обследование включало дуплексное сканирование брахиоцефальных сосудов, запись электроэнцефалограммы (ЭЭГ).

Рисунок 1 – Дизайн исследования

Статистическая обработка полученных результатов. Эмпирические распределения данных испытывались на согласие с законом нормального распределения по критериям Шапиро-Уилка. Ввиду ненормального распределения данных для сравнения непрерывных показателей между группами использовался непараметрический ранговый U-критерий Манна-Уитни. Дескриптивные характеристики представлены в виде медианы [первый квартиль; третий квартиль] (МЕД [Q1; Q3]) для числовых данных; количество (процент) для категориальных данных. Для сравнения категориальных и бинарных показателей применялся точный двусторонний критерий Фишера. Выявление попарных связей между показателями

осуществлялось путем расчета коэффициента корреляции Спирмена. Исследование связей рассматриваемых показателей проводилось путем построения одно- и многофакторных моделей линейной регрессии. Различие считалось статистически значимым, если $p<0.05$. Все статистические расчёты проводились в программе RStudio (версия 2022.02.0 Build 443 – © 2009-2022 RStudio, Inc., USA, URL https://www.rstudio.com/) на языке R (версии 4.1.3 (2022-03-10), URL https://www.R-project.org/).

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Наиболее часто выявляемые проявления соединительнотканной недостаточности у мужчин и женщин представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Фенотипические проявления НДСТ у мужчин и женщин

№	Признак	Мужчины (n=39)		Женщины (n=136)		p
		Абс.	%	Абс.	%	
1	2	3	4	5	6	7
I. Физическое развитие						
1	Астенический тип конституции	13	33	54	40	0,712
II. Кожа, волосы, ногти, уши						
1	Кожа бархатистая	4	10	25	18	0,008*
2	Кожа тонкая	16	41	67	49	0,261
3	Кожа гиперэластичная	13	33	49	36	0,828
4	Келоидные рубцы	11	28	33	24	0,390
5	Гиперпигментация кожи над остистыми отростками позвонков	4	10	20	15	0,492
6	Атрофические стрии в нижнегрудном или поясничном отделе позвоночника	11	28	61	45	0,029*
7	Петехии/ носовые кровотечения	4	10	49	36	<0,0001*
8	Голубоватые/голубые склеры	22	56	73	54	0,493
9	Тонкие, ломкие волосы	5	13	78	57	<0,0001*
10	Ломкие, мягкие ногти	3	8	56	41	<0,0001*
11	Ушные раковины (мягкие/сворачиваются в трубочку)	21	54	53	39	0,014*
12	Диастаз прямых мышц живота	5	13	14	10	0,544
13	Грыжи/опущение органов/послеоперационные грыжи	2	5	16	12	0,309
III. Челюстно-лицевая область						
1	Хруст, подвывихи височно-нижнечелюстного сустава	5	13	15	11	0,723
2	Готическое/высокое нёбо	16	41	57	42	0,807
3	Большие размеры/аномалия прорезывания зубов	13	33	48	35	0,828
4	Нарушение прикуса	19	49	46	34	0,033*
5	Кариес зубов	14	36	61	45	0,257
IV. Костно-суставная система						
1	Долихостеномелия	9	23	24	18	0,368
2	Гипермобильность суставов	5	13	37	27	0,040*
3	Сколиоз	8	21	54	40	0,018*
4	Патологический кифоз грудного отдела позвоночника	6	15	14	10	0,312
5	Патологический лордоз поясничного отдела позвоночника	4	10	14	10	0,947
6	Асимметрия стояния лопаток, «вялая осанка»	16	41	69	51	0,312
7	Плоская спина	5	13	10	7	0,233

Продолжение таблицы 1

1	2	3	4	5	6	7
8	Боли в области позвоночника	12	31	57	42	0,195
9	Ассиметрия костей таза	8	21	32	24	0,735
10	Воронкообразная грудная клетка	7	18	11	8	0,038*
11	Килевидная грудная клетка	2	5	1	1	0,176
12	Плоскостопие: поперечное/продольное	19	49	53	39	0,241
13	«Натоптыши» на тыльной поверхности стоп	6	15	42	31	0,030*
14	Артралгии/микротравматический преходящий синовит	7	18	16	12	0,216
15	«Хруст» в суставах	22	56	90	66	0,244

* – достоверность различий $p<0,05$

Число баллов внешних фенотипических признаков НДСТ оказалось в 1,2 раза больше у женщин, чем у мужчин (33 и 28 баллов соответственно, $p=0,021$).

Классификация НДСТ у лиц молодого возраста (18-21 год)

В результате проведенного клинико-психологического и лабораторно-инструментального обследования лиц молодого возраста было изучено 248 учетных признаков. Максимальное количество различий (41) оказалось в случае 17 баллов, после чего число различий начинало снижаться (Таблица 2). Таким образом, пороговым значением для установления НДСТ было взято 17 баллов.

Таблица 2 – Количество статистически значимых различий для определения диагностического порога НДСТ

Баллы НДСТ	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	**17**	18	19	20
Количество различий	7	9	13	19	20	22	19	14	22	29	37	**41**	41	40	38

При определении умеренной и выраженной НДСТ наибольшее количество различий было обнаружено в диапазоне от 30 до 40 баллов, после чего вновь начинало снижаться. Максимальное количество различий исследуемых признаков (165) оказалось в случае, когда пороговое значение составляет 35 баллов (Таблица 3).

Таблица 3 – Количество статистически значимых различий при разной выраженности НДСТ

Баллы	**30**	**31**	**32**	**33**	**34**	**35**	**36**	**37**	**38**	**39**	**40**	**41**	**42**	**43**	**44**	**45**	**46**	**47**	**48**
17	153	153	144	148	156	**165**	164	158	157	**155**	149	141	142	145	141	129	118	120	113

В результате анализа изучаемых учетных признаков оказалось, что лабораторные показатели начинают «реагировать» при обнаружении 39 баллов. Именно это значение было взято в качестве диагностического порога для определения выраженной НДСТ.

Таким образом, в соответствии с предложенными пороговыми значениями НДСТ выявлена у 154 из 175 лиц (88%): умеренная – у 110, выраженная – у 44 человек (Рисунок 2).

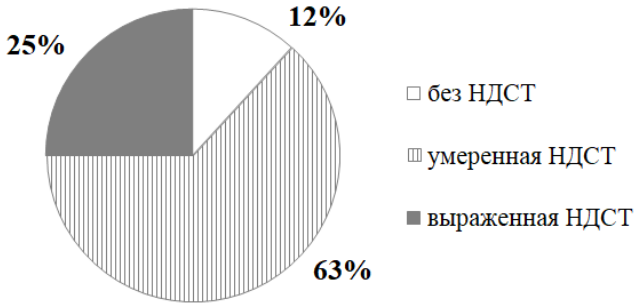

Рисунок 2 – Частота НДСТ среди лиц молодого возраста (18-21 год)

Число баллов в группах без дисплазии и с дисплазией составило 13 и 33 балла соответственно (p<0,001), при умеренной и выраженной НДСТ 29 и 45 баллов соответственно (p<0,001).

Психовегетативные изменения при НДСТ

Сравнительная характеристика показателей психовегетативного статуса у пациентов с различной выраженностью НДСТ приведена в таблице 4.

Таблица 4 – Показатели психовегетативного статуса у пациентов с различной выраженностью НДСТ, Me [Q1; Q3]

Показатель	Без НДСТ (n=23)	Умеренная НДСТ (n=110)	Выраженная НДСТ (n=44)	p
НДСТ, баллы	13 [9; 15]	29 [25; 34]	45 [42; 53]	0-1: <0,001* 0-2: <0,001* 1-2: <0,001*
СВД, баллы	16 [11; 26]	31 [22; 41]	40,5 [31; 49]	0-1: <0,001 * 0-2: <0,001 * 1-2: <0,001*
Индекс влияния головной боли, баллы	46 [38; 50]	50 [45; 59]	55 [45; 62]	0-1: 0,071 0-2: 0,029* 1-2: 0,394
Астеническое состояние, баллы	43 [37; 48]	51 [44; 61]	60 [50; 69]	0-1: 0,004* 0-2: <0,001* 1-2: 0,002*
Ситуативная тревожность, баллы	35 [30; 46]	45 [36; 51]	44 [36; 50]	0-1: 0,053 0-2: 0,090 1-2: 0,775
Личностная тревожность, баллы	45 [39; 51,5]	49 [40; 53]	49 [43; 54]	0-1: 0,650 0-2: 0,263 1-2: 0,423
Депрессия, баллы	6 [3; 17]	12 [7; 18]	18 [11; 23]	0-1: 0,068 0-2: 0,005 * 1-2: 0,009*
Интро/амбо/экстраверсия, баллы	55 [50; 65]	50 [35; 60]	45 [35; 50]	0-1: 0,100 0-2: 0,008* 1-2: 0,156
Интернет-зависимость, баллы	19 [15; 24]	23 [14; 33]	30 [23; 41]	0-1: 0,270 0-2: 0,015* 1-2: 0,023*
Тест Крепелина: **- разница темпа счета после и до нагрузки, ед.,**	4 [-10; 10]	13 [3; 19]	16 [12; 28]	0-1: 0,044 * 0-2: 0,002 * 1-2: 0,020*
- коэффициент работоспособности до нагрузки (К1)	0,92 [0,78; 0,99]	0,84 [0,77; 0,92]	0,93 [0,88; 1,03]	0-1: 0,292 0-2: 0,283 1-2: 0,001*
-коэффициент работоспособности после нагрузки (К2)	0,78 [0,7; 0,9]	0,88 [0,79; 0,99]	0,925 [0,86; 1,04]	0-1: 0,023* 0-2: 0,003 * 1-2: 0,110
- разница К2-К1	-0,07 [-0,17; -0,05]	0,008 [-0,08; 0,14]	0,012 [-0,1; 0,08]	0-1: 0,015* 0-2: 0,048 * 1-2: 0,717

* – достоверность различий p<0,05

Большинство из исследуемых нами показателей психовегетативного статуса показали статистически значимый рост баллов у пациентов с НДСТ. Обнаружена прямая

корреляционная связь дисплазии с астеническим состоянием (r=0,4 p<0,001), СВД (r=0,55 p<0,001), депрессией (r=0,33 p<0,001), интернет-зависимостью (r=0,29 p<0,001) и индексом влияния головной боли на повседневную активность (r=0,31 p<0,001). У женщин выраженность ряда психовегетативных нарушений оказалась выше, чем у мужчин (Рисунок 3), также выше оказался титр антител к NR-2 и ниже количество эритроцитов, содержание гемоглобина, гематокрита, эритроцитарных индексов (MCV, MCH, MCHC) и ферритина (Таблица 5).

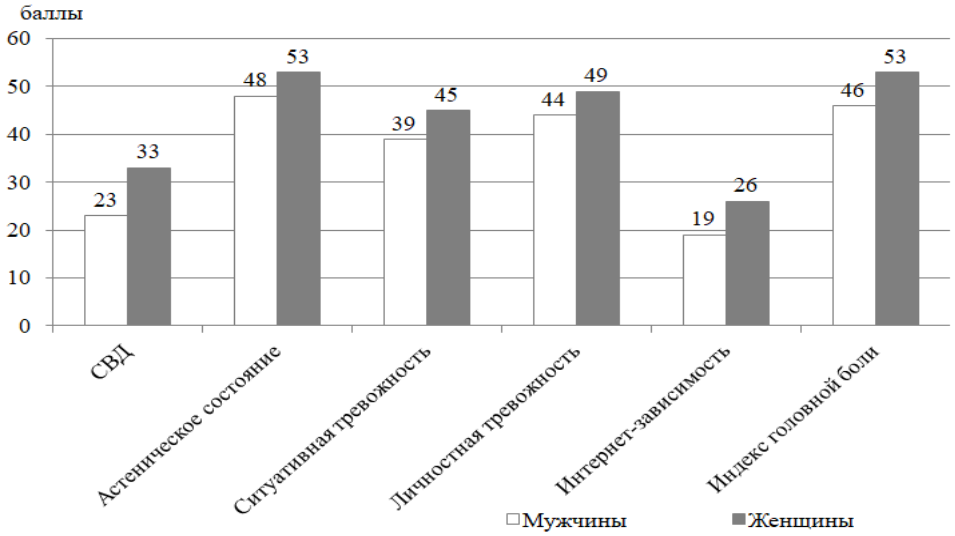

Рисунок 3 – Выраженность психовегетативных нарушений и интернет-зависимости у мужчин и женщин, баллы (p<0,05)

Таблица 5 – Показатели лабораторных исследований у мужчин и женщин, Me [Q1; Q3]

Показатель	Мужчины (N=39)	Женщины (n=136)	
RBC, 10 12/л	5,2 [5,0; 5,4]	4,6 [4,3; 4,7]	< 0,0001*
HGB, г/л	159,0 [152,0; 167,0]	132,0 [124,0; 138,0]	< 0,0001*
HCT, %	45,4 [42,9; 47,0]	38,0 [36,0; 40,3]	< 0,0001*
MCV, фл	87,7 [85,2; 88,5]	85,0 [81,2; 87,7]	0,010*
MCH, пг	30,4 [29,7; 31,5]	29,3 [27,1; 30,3]	< 0,0001*
MCHC, г/л	348,0 [345,0; 362,0]	340,5 [334,0; 352,0]	0,001*
Ферритин, мкг/л	55,3 [31,7; 130,8]	20,5 [7,1; 42,1]	< 0,0001*
Антитела к NR2, нг/мл	2,2 [1,5; 2,9]	3,5 [2,1; 5,7]	0,005*
BDNF, пг/мл	20,3 [5,0; 35,0]	32,0 [5,1; 51,0]	0,136
TNF-α, пг/мл	4,03 [3,0; 4,9]	3,4 [2,6; 4,1]	0,067
IL-1, пг/мл	1,5 [1,4; 2,0]	1,7 [1,5; 2,1]	0,251
IL-6, пг/мл	0,6 [0,2; 2,0]	1,0 [0,6; 2,1]	0,066
NSE, нг/мл	3,6 [2,1; 4,4]	2,9 [1,9; 3,9]	0,302

* – достоверность различий p<0,05

Взаимосвязь показателей красной крови и психовегетативных расстройств у женщин молодого возраста с железодефицитной анемией легкой степени тяжести и латентным дефицитом железа

Железодефицитная анемия (ЖДА) была диагностирована только у девушек, поэтому мы оценивали связь между клинически значимым и латентным дефицитом железа с развитием психовегетативных нарушений только у лиц женского пола (136 человек).

На основании показателей эритроцитарных индексов и гемоглобина ЖДА легкой степени тяжести выявлена у 20 женщин (15%), снижение MCV менее 80 фл у 29 (21%), MCH менее 28 пг у 39 (29%), ферритина менее 30 мкг/л у 90 обследованных (66%).

Легкая ЖДА и латентный дефицит железа не сопровождались повышением психовегетативных и тревожно-депрессивных расстройств (кроме повышенной личностной тревожности при снижении содержания ферритина) у женщин молодого возраста, а также не зависели от выраженности НДСТ. Из лабораторных маркеров только уровень NSE оказался значимо выше в случае снижения гемоглобина, MCV и MCH.

Роль моноцитов и провоспалительных цитокинов в развитии психовегетативных и других расстройств нервной системы

Иммунная система играет важную роль в развитии нейропатологии. Нарушение функций моноцитов/макрофагов может способствовать возникновению и развитию нейровоспалительных и нейродегенеративных заболеваний. Выделяют две субпопуляции моноцитов: противовоспалительную и активированную провоспалительную, вырабатывающую цитокины IL-l, 6, 2, 8, фактор некроза опухоли-α, которые участвуют в иммунном воспалении при ряде психических заболеваний, в том числе депрессии. Нарушения клеточного, фагоцитарного и/или гуморального звеньев иммунитета часто встречаются у пациентов с НДСТ, поэтому можно предполагать участие моноцитов в развитии психовегетативных расстройств у пациентов, имеющих соединительнотканную недостаточность.

Абсолютный моноцитоз (более $0{,}8\times10^9$/л) был выявлен у 13 человек (7%), относительный (более 9%) – у 59 обследованных (35%).

Сравнительная характеристика показателей НДСТ, психовегетативного статуса, провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, TNF-α), лабораторных маркёров ишемии головного мозга, нейротрофики и нейродегенерации у пациентов с различным содержанием моноцитов приведена на рисунках 4 и 5.

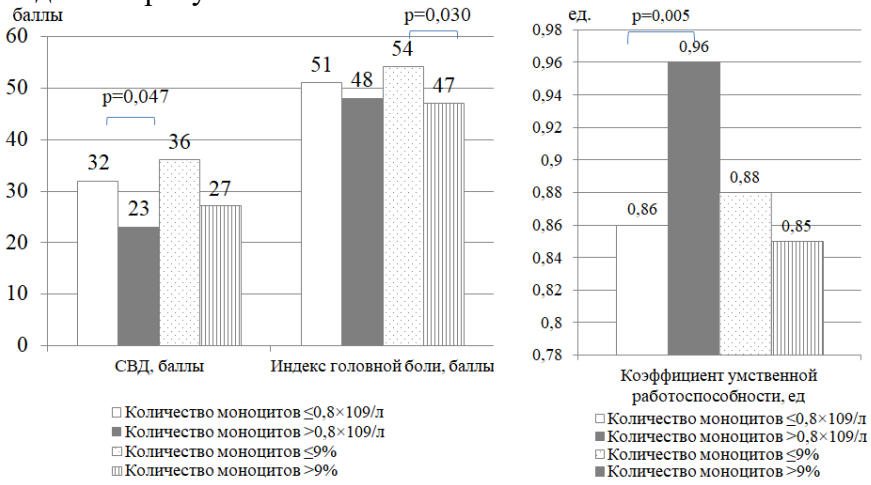

Рисунок 4 – Выраженность СВД, индекса головной боли и коэффициент умственной работоспособности при разном уровне моноцитов

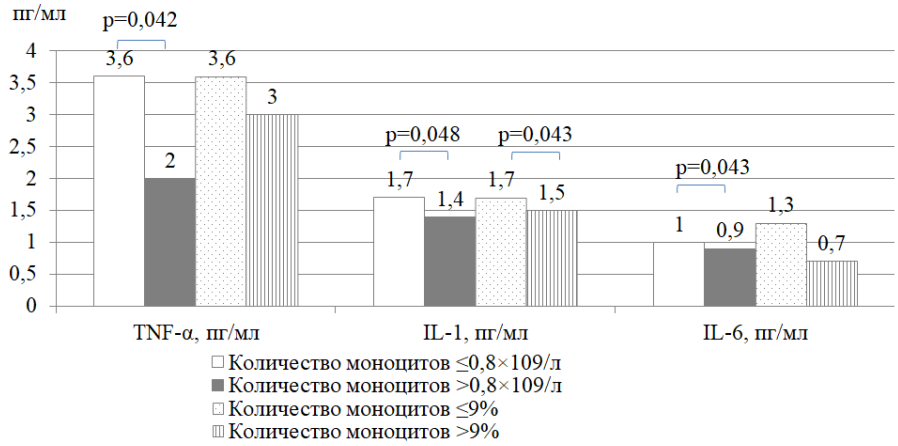

Рисунок 5 – Провоспалительные цитокины (Il-1, Il-6, TNF-α) при разном уровне моноцитов, Me [95%ДИ]

Увеличение числа моноцитов в крови сопряжено с меньшим числом нарушений со стороны психовегетативного статуса. У обследованных, имеющих повышенный уровень маркера церебральной ишемии антител к NR2 (n=124, 71%), абсолютное количество моноцитов оказалось значимо ниже, чем среди лиц с нормальным уровнем биомаркера (Таблица 6), при этом концентрация провоспалительных цитокинов практически не отличалась. Это может свидетельствовать, с одной стороны, о снижении числа так называемых классических моноцитов, с другой – об отсутствии роста неклассических активированных моноцитов в случае повышения антител к NR-2.

Таблица 6 – Количество моноцитов и содержание провоспалительных цитокинов при нормальном и повышенном титре антител к NR-2, Me [Q1; Q3]

Показатель	Антитела к NR2 ≤2 нг/мл (n=51)	Антитела к NR2 >2 нг/мл (n=124)	p
Антитела к NR2, нг/мл	1,4 [1,2; 1,7]	4,1 [2,7; 5,6]	<0,0001*
Моноциты, 10^9/л	0,5 [0,5; 0,7]	0,4 [0,3; 0,6]	0,018*
Моноциты, %	8,3 [6,9; 10,5]	7,6 [6,1; 9,5]	0,229
TNF-α, пг/мл	3,4 [2,8; 4,3]	3,5 [2,6; 4,4]	0,836
IL-1, пг/мл	1,6 [1,5; 2,0]	1,7 [1,4; 2,1]	0,869
IL-6, пг/мл	0,8 [0,4; 1,4]	0,98 [0,50; 2,0]	0,33

* – достоверность различий p<0,05

Среди обследованных лиц молодого возраста маркёр разрушения нейронов NSE оказался в пределах референсных значений, несмотря на большое число психовегетативных расстройств и высокую частоту повышения лабораторного маркера церебральной ишемии. На наш взгляд, в отдалённой перспективе выраженность нейродегенерации может иметь важное прогностическое значение для развития неврологических и/или психических заболеваний, в связи с чем, все обследованные по уровню содержания NSE были разделены на 2 группы, в одной концентрация данного маркёра была менее 3,5 нг/мл (n=109), в другой (n=66) - выше этого уровня (Таблица 7).

Таблица 7 – Количество моноцитов и содержание провоспалительных цитокинов при разном уровне NSE, Me [Q1; Q3]

Показатель	NSE≤3,5 нг/мл (n=109)	NSE>3,5 нг/мл (n=66)	p
NSE, нг/мл	2,2 [1,6; 2,7]	5,0 [3,9; 5,8]	<0,0001*
Моноциты, 10^9/л	0,5 [0,4; 0,6]	0,4 [0,3; 0,5]	0,048*
Моноциты, %	8,2 [6,6; 9,3]	6,1 [5,1; 8,0]	0,001*
TNF-α, пг/мл	3,6 [2,9; 4,4]	4,0 [3,1; 4,9]	0,102
IL-1, пг/мл	1,6 [1,4; 1,9]	1,9 [1,5; 2,5]	0,013*
IL-6, пг/мл	0,8 [0,4; 1,6]	1,4 [0,7; 4,0]	0,011*

* – достоверность различий p<0,05

В группе с более высоким содержанием NSE как абсолютное, так и относительное содержание моноцитов оказалось значимо ниже, в то время как содержание воспалительных маркёров (IL-1 и IL-6) оказалось выше. Корреляционная связь между NSE и количеством моноцитов составила r= –0,33 (p=0,007), уровнем TNF-α r=0,31 (p=0,007), IL-1 r=0,5 (<0,001), IL-6 r=0,55 (p <0,001).

Взаимосвязь психовегетативных нарушений и уровня BDNF у лиц молодого возраста с НДСТ

По уровню BDNF в сыворотке крови все обследованные были разделены на 3 группы: с нормальным содержанием нейротрофина – 70 человек (40%), сниженным – 54 (31%) и повышенным – 51 (29%) респондент. Сравнительная характеристика показателей НДСТ и психовегетативного статуса у обследованных с различным уровнем BDNF приведена на рисунке 6.

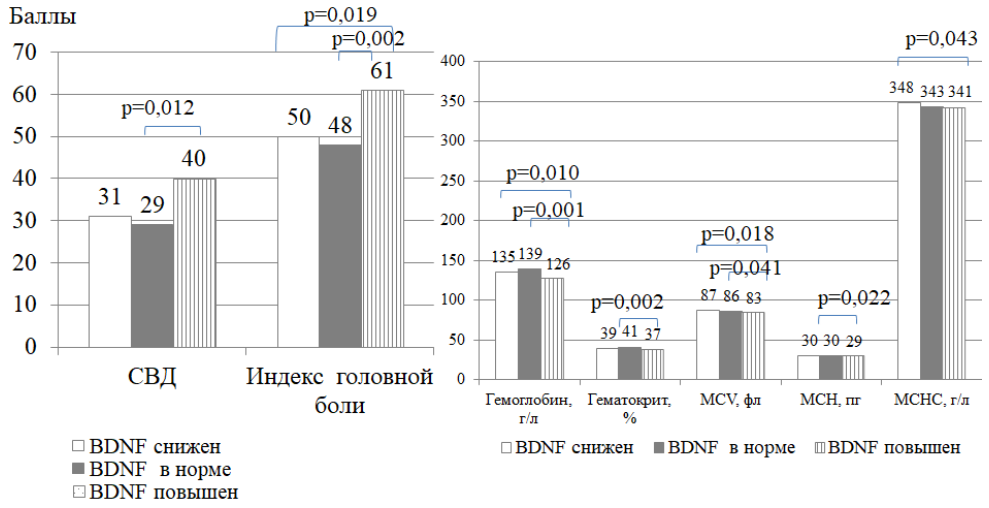

Рисунок 6 – Показатели психовегетативного статуса и лабораторные маркеры у студентов с различным уровнем BDNF, Me [95%ДИ]

Большая выраженность тревожно-депрессивного синдрома обнаружена как в группе со сниженным, так и повышенным BDNF, в то время как большее число баллов вегетативной дисфункции и головной боли сопровождалось значимым повышением уровня нейротрофина.

В результате определения уровня мозгового нейротрофического фактора в группах без НДСТ, с умеренно выраженной и выраженной НДСТ обнаружена четкая тенденция к снижению BDNF при переходе из одной группы в другую (Рисунок 7).

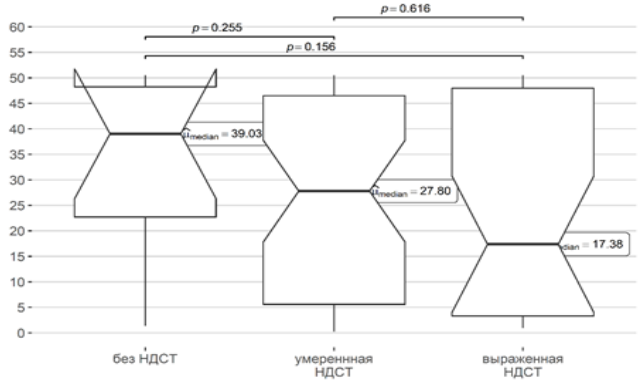

Рисунок 7 – Уровень BDNF у пациентов с разной выраженностью НДСТ

При изучении содержания BDNF в группе обследованных, имевших повышенное содержание титра антител к NR-2, по сравнению с группой с нормальным уровнем антител показатель нейротрофина оказался почти в 2 раза выше (33,62 нг/мл против 18,61 нг/мл) (Рисунок 8).

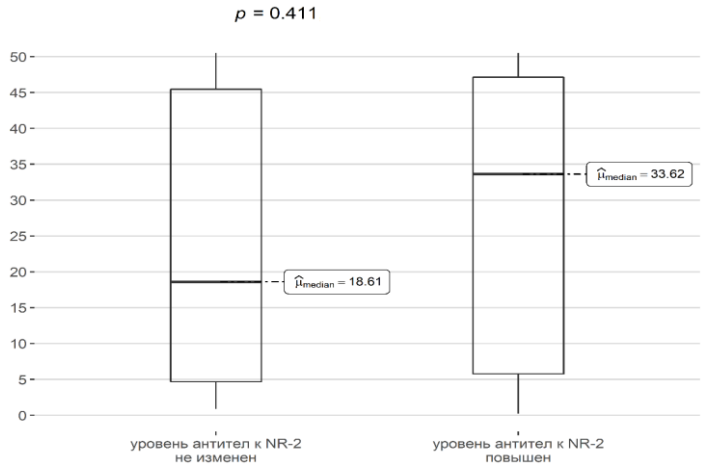

Рисунок 8 – Уровень BDNF у пациентов с нормальным и повышенным титром антител к NR-2

Построение однофакторных моделей логистической регрессии позволило определить предикторы, ассоциированные с увеличением и уменьшением шансов повышения и снижения BDNF в сыворотке крови (Таблица 8).

Таблица 8 – Отдельно значимые предикторы, оказывающие влияние на изменение уровня BDNF в сыворотке крови, Me [Q1; Q3]

Предиктор повышения BDNF	ОШ	p
Индекс влияния головной боли, баллы	1,11 [1,04; 1,19]	0,005*
Головные боли (да/нет)	3,75 [1,1; 15,31]	0,045*
СВД, баллы	1,06 [1,01; 1,11]	0,017*
Петехии (да/нет)	4,73 [1,46; 16,79]	0,012*
Пол (жен)	13,2 [2,29; 251,48]	0,017*
Гемоглобин, г/л	0,93 [0,88; 0,98]	0,006*
Гематокрит, %	0,76 [0,62; 0,91]	0,005*
MCV, фл	0,85 [0,73; 0,96]	0,015*
MCH, пг	0,69 [0,49; 0,91]	0,019*
Тромбокрит, %	$31{,}7_{*}10^{6}$ [9,78; $1213*10^{12}$]	0,034*
Диаметр ВСА левая, мм	0,04 [0; 0,36]	0,008*
Vps по левой ПА при повороте влево, см/сек	1,04 [1,003; 1,08]	0,045*
Vps ОА, см/сек	1,05 [1,01; 1,11]	0,034*
Предиктор снижения BDNF		
Степень выраженности НДСТ, категория	2,63 [1,12; 6,87]	0,035*
Малый диаметр и гипоплазия ПА, %	8,68 [1,92; 62,3]	0,011*
Диаметр ПА левая, мм	11,78 [1,8; 105,21]	0,016*
Vps ПА правая, см/сек	0,19 [0,03; 0,77]	0,040*
Vps ПМА левая, см/сек	0,96 [0,92; 0,99]	0,046*

* – достоверность различий p<0,05

Построение многофакторной модели логистической регрессии выявило следующие мультипликативные значимые предикторы регрессии: наличие СВД ассоциировано с повышением шансов (ОШ=1,06, p=0,026), рост пациента - с уменьшением шансов увеличения BDNF (ОШ=0,87, p=0,019); утомляемость (да/нет) (ОШ=5,42, p=0,003) и подвывихи (да/нет) (ОШ=7,78, p=0.023) увеличивают шансы снижения BDNF в сыворотке крови.

Маркер церебральной ишемии антитела к NR-2 при системной соединительнотканной недостаточности

В нашей работе изучался маркёр ишемии головного мозга антитела к субъединице NR2, повышение которого более 2 нг/мл свидетельствует о наличии перенесённых в течение последних 3-6 месяцев однократного или повторных эпизодов церебральной ишемии [Вознюк И.А. и соавт., 2021; Дамбинова С.А. и соавт., 2002, 2003, 2017]. Данный маркёр оказался повышен у 71% обследованных лиц 18-21 года.

Сравнительная характеристика показателей НДСТ, психовегетативного статуса и головной боли у пациентов с различным уровнем антител к NR-2 приведена в таблице 9.

Таблица 9 – Показатели НДСТ, психовегетативного статуса и головной боли у пациентов с различным уровнем антител к NR-2, Me [Q1; Q3]

Показатель	NR2-At<2нг/мл (n=51)	NR2-At≥2нг/мл (n=124)	p
1	2	3	4
Уровень NR2-At, нг/мл	1,45 [1,22; 1,67]	4,11 [2,749; 5,65]	<0,001*
НДСТ, баллы	34 [21,5; 39]	35 [28; 45]	0,198
Пол, муж/жен, %	48/52	19/81	0,014*
СВД, баллы	28,5 [15,25; 40,75]	35 [28; 47]	0,074
Астеническое состояние, баллы	49 [42; 54,5]	56,5 [46; 69,25]	0,098
Ситуативная тревожность, баллы	36 [34; 42]	45,5 [36; 54,75]	0,040*
Личная тревожность, баллы	44 [40; 51]	49,5 [42,75; 57]	0,091

Продолжение таблицы 9

1	2	3	4
Депрессия, баллы	12,5 [5,25; 18,75]	13 [8,25; 22,5]	0,350
Индекс влияния головной боли, баллы	48,5 [44; 55,75]	55 [44,75; 62,25]	0,359
Тест Крепелина: **- переключаемость внимания, ед.**	0,91 [0,85; 0,96]	0,84 [0,79; 0,91]	0,037*

* – достоверность различий p<0,05

Уровень антител к NR-2 в группе с повышенным и нормальным содержанием биомаркера отличался более, чем в 2,5 раза (4,11 и 1,45 нг/мл соотвественно, p<0,001) и значительно чаще был повышен у женщин (r=0,33 p=0,004).

Количество баллов НДСТ не показало статистически значимых различий в исследуемых группах, однако при изучении уровня NR2-At в группах с разной степенью выраженности НДСТ было обнаружено значимое увеличение титра маркера ишемии головного мозга в группе с выраженной НДСТ по сравнению с группой обследованных без диспластических фенотипических признаков (3,7 и 2,2 нг/мл соответственно, p=0,012) (Рисунок 9).

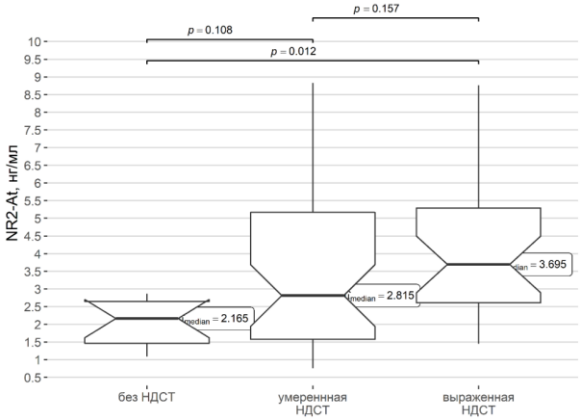

Рисунок 9 – Уровень антител к NR-2 у пациентов с разной выраженностью НДСТ

На рисунке 10 продемонстрировано увеличение числа лиц, имевших повышенный маркер ишемии головного мозга, по мере увеличения степени выраженности диспластического процесса, достигшее практически четырехкратного преобладания в группе с выраженной НДСТ.

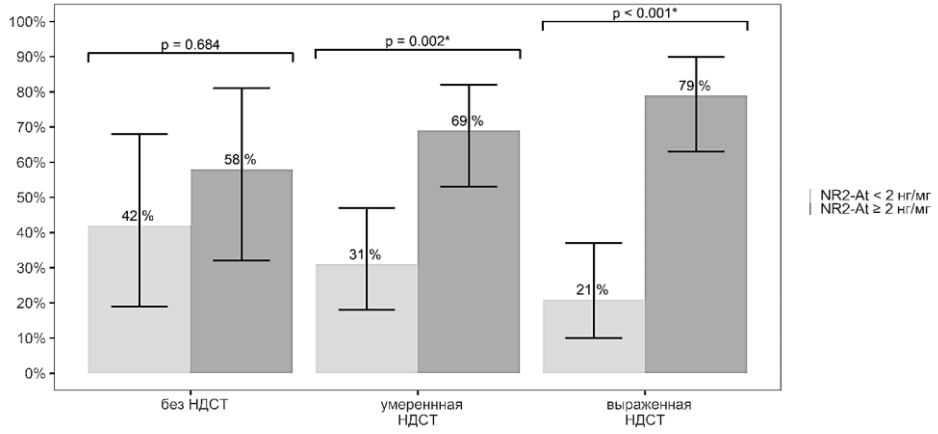

Рисунок 10 – Динамика числа обследованных с нормальным и повышенным уровнем антител к NR-2 при разной степени выраженности НДСТ

Было обнаружено снижение МСН и МСНС в группе с повышенным маркером церебральной ишемии (p<0,05), при этом маркеры воспаления (TNF-α, IL-1, IL-6) и NSE не показали отличий.

При построении однофакторных моделей логистической регрессии предикторами, ассоциированными с увеличением шансов развития церебральной ишемии, явились наличие НДСТ, головных болей, увеличение скорости кровотока по ПМА справа, женский пол, снижение гемоглобина, МСН и МСНС (Таблица 10).

Таблица 10 – Отдельно значимые предикторы повышения маркера антител к NR2, МЕД [Q1; Q3]

Предиктор	ОШ	p
Степень выраженности НДСТ, категория	2,12 [1,16; 5,83]	0,024*
Пол (женский)	3,59 [1,28; 10,35]	0,015*
СВД, баллы	1,04 [1,0001; 1,08]	0,052
Ситуативная тревожность, категория	2,13 [1,0001; 4,81]	0,057
Головные боли (да/нет)	2,82 [1,05; 7,81]	0,042*
Гемоглобин, г/л	0,97 [0,93; 0,99]	0,039*
МСН, пг	0,72 [0,51; 0,95]	0,036*
МСНС, г/л	0,96 [0,93; 0,99]	0,029*
Vps ПМА правая, см/сек	1,03 [1,0001; 1,07]	0,032*

* – достоверность различий p<0,05

Построение многофакторной модели логистической регрессии выявило комбинацию женского пола и степени выраженности НДСТ как двух значимых мультипликативных предикторов регрессии (ОШ=3,83; p=0,015 и ОШ=2,55; p=0,029, соответственно).

ROC-анализ многофакторных моделей логистической регрессии повышения маркера ишемии головного мозга антител к NR2 позволил рассчитать формулу, согласно которой при P>74% имеется положительный прогноз в отношении повышения искомого биомаркера с показателями чувствительности – 69%, специфичности – 86,4%: **P = exp(z)/(1+exp(z)), где z = - 0.3627361 + 1.3995117 * X - 1.4098737 * X1 + 1.0480551 * X2 - 1.2440038 * X3 - 1.0684804 * X4,** P – вероятность повышенного маркера церебральной ишемии антител к NR2, X – пол – показатель мужского пола – 1; женского – 2; X1 – голубые склеры – показатель наличия – 1, отсутствия – 0; X2 – степень выраженности НДСТ – показатель отсутствия НДСТ – 0, показатель умеренной НДСТ – 1, показатель выраженной НДСТ – 2; X3 – мягкие ушные раковины – показатель наличия – 1, отсутствия – 0; X4 – потливость – показатель наличия – 1, отсутствия – 0.

Таким образом, используя полученное пороговое значение у пациентов с рассчитанной по формуле модели вероятности повышения маркера церебральной ишемии антител к NR-2>74% прогнозировали его повышение, в другом случае – нет. Площадь под кривой ROC (AUC) составила 80,8% (Рисунок 11).

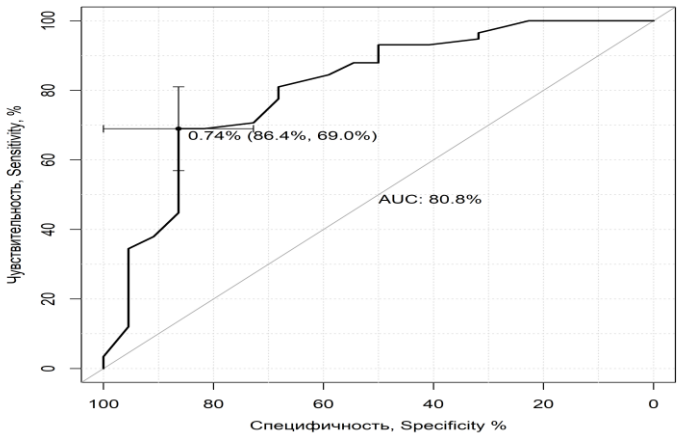

Рисунок 11 – ROC-кривая формулы риска повышения маркера церебральной ишемии антител к Nr-2 у лиц молодого возраста с НДСТ

Дуплексное сканирование брахиоцефальных сосудов у лиц молодого возраста с НДСТ и связь с психовегетативными расстройствами

В результате исследования кровотока по брахиоцефальным сосудам не было обнаружено статистически значимых различий диаметров сосудов, скоростных показателей, индексов резистентности по экстракраниальным сосудам как каротидного, так и вертебробазилярного бассейнов. Обращают на себя внимание более высокая частота выявления при НДСТ высокого впадения, малого диаметра и гипоплазии позвоночных артерий (ПА), однако различия не достигли статистически значимых величин. Значимо чаще у пациентов с НДСТ встречались патологическая «С», «S»-образная деформация ПА, снижение пиковой систолической скорости кровотока по передней и задней мозговым артериям, а также увеличение частоты экстравазальной компрессии на ПА.

В результате изучения показателей психовегетативного статуса при разных ультразвуковых изменениях были обнаружены лишь некоторые нарушения преимущественно со стороны вегетативной нервной системы:

- в случае гипоплазии или малом диаметре ПА число баллов СВД оказалось выше, чем у пациентов без изменения диаметра (42 и 29 баллов соответственно, p=0,040);
- у пациентов с патологической извитостью ПА кроме вегетативной дисфункции (37 баллов против 26, p=0,003), также оказался более выраженным депрессивный синдром (15 и 10, 5 баллов, p=0,024);
- повышение скорости кровотока в базальных венах мозга сопровождалось повышением СВД (47 и 30 баллов, p=0,019), ситуативной тревожности (48 и 41 балл, p=0,040);
- при экстравазальной компрессии ПА значимо ниже оказались самомотивация (7 и 11 баллов, p=0,036) и в целом эмоциональный интеллект (30 и 45 баллов, p=0,009), больше ошибок счета до нагрузки в тесте Крепелина (2 и 1, p=0,006).

Выявленные при ультразвуковом сканировании нарушения не сопровождались значимыми изменениями исследуемых маркеров нейротрофики, нейродегенерации и церебральной ишемии, что говорит о хороших компенсаторных возможностях церебрального кровотока у лиц молодого возраста.

Изменения электроэнцефалограммы у лиц молодого возраста с НДСТ

При обработке результатов ЭЭГ было обнаружено, что вариант нормы регистрировался только у 46% обследованных: у 52% без НДСТ, у 45% в случае наличия НДСТ. В остальных случаях были зарегистрированы неэпилептиформные изменения (Таблица 11).

Таблица 11 – Изменения биоэлектрической активности мозга у лиц молодого возраста с НДСТ

Заключение	Без НДСТ (n=21)	Умеренная НДСТ (n=110)	Выраженная НДСТ (n=44)
Норма	11 (52%)	56 (51%)	13 (30%)
Функциональная дезорганизация коры	5 (24%)	30 (27%)	12 (27%)
Усиление синхронизирующих влияний таламуса	1 (5%)	16 (15%)	11 (25%)
Усиление восходящих активирующих влияний ретикулярной формации ствола	2 (10%)	3 (3%)	4 (9%)
Другие (ослабление восходящих активирующих влияний ретикулярной формации ствола, нарушение стабилизации и организации корковой ритмики, дисфункция стволовых структур головного мозга и др.)	2 (10%)	5 (5%)	3 (7%)

Наибольшая выраженность НДСТ как и число изменений психовегетативного статуса были обнаружены у лиц, имеющих нарушения таламокортикальной регуляции (Таблица 12).

Таблица 12 – Показатели НДСТ, психовегетативного статуса и лабораторных маркеров при различных нарушениях биоэлектрической активности мозга, МЕД [Q1; Q3]

Показатель	**Норма (N=80)**	**Функциональная дезорганизация коры (n=47)**	**Усиление синхронизирующих влияний таламуса (n=28)**	**Усиление восходящих активирующих влияний ретикулярной формации (n=9)**
НДСТ, баллы	30 [22; 40]	35 [27; 41]	43 [35; 53]*	39 [38; 40]
СВД, сумма баллов	27 [18; 37]		41 [32; 50]*	
Астеническое состояние, баллы	49,5 [45; 57]		66 [60; 75]*	
Личностная тревожность, баллы	47 [40; 52]		55,5 [46; 60]*	
Депрессия, баллы	11,5 [5; 18]		21 [16; 34]*	
Интернет-зависимость, баллы	23 [14; 29,5]		36 [25; 39]*	
Индекс влияния головной боли, баллы	48 [44; 55]		61 [57; 64]*	
Тест Крепелина: - коэффициент работоспособности до нагрузки, ед.	0,089 [0,83; 0,96]			1,1 [0,97; 1,12]*
RBC, 10^{12}/л	4,7 [4,3; 5,1]		4,3 [4,1; 4,7]*	
MON, %	9 [8,1; 10,1]	7,1 [5,6; 10,3]*	6,5 [5,1; 9,9]*	
NR2-At, нг/мл	2,8 [1,6; 4,9]	3 [1,7; 4,5]	2,9 [2,2; 4,4]	2,5 [1,7; 4,1]
NSE, нг/мл	2,5 [1,8; 3,5]	3 [2,2; 4,2]	2,2 [1,5; 6]	1,9 [1,6; 3]
BDNF, нг/мл	21 [3; 42]	23 [4; 45]	23 [5; 47]	39 [36; 45]

* – достоверность различий с группой с нормальной ЭЭГ $p<0,05$

У пациентов, имевших усиление синхронизирующих влияний таламуса, были обнаружены значимо более высокие цифры СВД, астении, личностной тревожности, депрессии, интернет-зависимости, индекса влияния головной боли на повседневную жизнь, что подтверждает важное участие таламокортикальной дизритмии в развитии вегетативных и психических расстройств. Значимо более высокие баллы НДСТ у данных пациентов демонстрируют связь нарушений подкорково-корковой регуляции с соединительнотканной недостаточностью.

Маркеры ишемии головного мозга, нейротрофики и нейродегенерации во всех случаях нарушений на ЭЭГ не показали значимых отклонений.

На основании полученных результатов нашего исследования мы предлагаем следующий алгоритм ведения пациентов молодого возраста (18-21 год) (Рисунок 12.)

Рисунок 12 – Алгоритм ведения пациентов молодого возраста (18-21 год)

ВЫВОДЫ

1. У лиц молодого возраста (18-21 год) пороговым значением для определения НДСТ (умеренная НДСТ) является 17 баллов, для определения выраженной НДСТ – 39 баллов. НДСТ обнаружена у 88% обследованных ($p<0,05$). При НДСТ выше число баллов СВД, ситуативной тревожности, депрессии, астении, индекса влияния головной боли на повседневную активность ($p<0,05$), чем у лиц без дисплазии. У женщин выраженность дисплазии и психовегетативных нарушений больше, чем у мужчин ($p<0,05$), и не связана с наличием железодефицитной анемии и латентного дефицита железа.

2. У обследованных молодых лиц с моноцитозом ниже уровень провоспалительных цитокинов в крови (TNF-α; Il-1; Il-6) ($p<0,05$), свидетельствующее о преобладании фракции противовоспалительных моноцитов, что сопровождается меньшим числом баллов СВД, индекса головной боли, повышением коэффициента умственной работоспособности. При выраженной НДСТ отмечается снижение числа моноцитов и увеличение титра Il-1 по сравнению с умеренной НДСТ ($p<0,05$), что показывает изменение соотношения моноцитов в пользу провоспалительной субпопуляции.

3. Степень выраженности НДСТ является предиктором, повышающим шансы снижения мозгового нейротрофического фактора BDNF (ОШ=2,63, $p<0,05$). Более высокое содержание маркера нейродегенерации NSE сопровождается меньшим содержанием гемоглобина, MCV и MCH, моноцитов ($p<0,05$) и большим уровнем провоспалительных цитокинов (IL-1 $r=0,5$ $p<0,05$; IL-6 $r=0,55$ $p<0,05$).

4. Лабораторно-подтвержденные случаи бессимптомной субклинической церебральной ишемии по уровню антител к NR-2 выявлены в 71% случаев. У женщин содержание данного биомаркера в 1,6 раз выше, чем у мужчин ($p<0,05$). У обследованных с повышенным титром антител выше ситуативная тревожность и переключаемость внимания ($p<0,05$), ниже эритроцитарные индексы – MCH и MCHC ($p<0,05$). При выраженной НДСТ содержание антител в 1,7 раз выше, чем у лиц без дисплазии ($p<0,05$). По данным регрессионного

анализа определена совокупность факторов, влияющих на риск повышения антител к NR-2: женский пол, голубые склеры, степень выраженности НДСТ, мягкие ушные раковины и потливость; полученная совокупность факторов позволяет прогнозировать повышение титра антител к NR-2 с вероятностью 74%.

5. Для НДСТ характерно развитие патологической извитости магистральных сосудов брахиоцефальной зоны, однако это не сопровождается выраженными изменениями психовегетативного статуса, исследуемых маркеров нейротрофики, нейродегенерации и церебральной ишемии.

6. У 54% лиц молодого возраста (18-21 год) на энцефалограмме обнаружены различные изменения биоэлектрической активности мозга неэпилептиформного характера. Усиление синхронизирующих влияний таламуса сопровождается большей выраженностью НДСТ, СВД, астении, личностной тревожности, депрессии, интернет-зависимости, индекса влияния головной боли.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При определении внешних фенотипических проявлений соединительнотканной недостаточности среди лиц молодого возраста (18-21 год) в случае выявления 17 и более баллов следует говорить о наличии умеренной НДСТ, при обнаружении 39 и более баллов – о выраженной НДСТ.

2. Для определения наличия и степени выраженности психовегетативных нарушений у лиц молодого возраста рекомендовано использование психометрических шкал-опросников (опросник Вейна, Спилбергера-Ханина, Бека 2).

3. В случае выявления выраженной НДСТ (более 39 баллов) следует предполагать наличие высокого риска обнаружения повышенного лабораторного маркера церебральной ишемии антител к NR2.

4. У пациентов с НДСТ вне зависимости от степени тяжести соединительнотканной недостаточности для оценки риска повышенного лабораторного маркера церебральной ишемии антител к NR-2 рекомендовано использование калькулятора-рискометра в программе Microsoft Excel.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Особенности проявления дисплазии соединительной ткани у поколения Z / **И. В. Мальцева**, Е. Ф. Котовщикова, Е. А. Фадеева, Н. А. Ломакина // Терапия. – 2019. – Т. 5, № 7(33). – С. 54-59 **(№ 1997 Перечень ВАК от 19.04.2019, с 28.12.2018, 14.01.04 – Внутренние болезни. К 2).**

2. **Мальцева, И. В.** Особенности психовегетативного статуса при НДСТ у лиц поколения Z / **И. В. Мальцева** // Молодежь - Барнаулу: Материалы XXII городской научно-практической конференции молодых ученых, Барнаул, 02–09 ноября 2020 года / Гл. редактор Ю.В. Анохин. – Барнаул: Алтайский государственный университет, 2021. – С. 406.

3. Распространенность ишемии головного мозга среди лиц молодого возраста / **И. В. Мальцева,** Е. Ф. Котовщикова, Н. А. Ломакина [и др.] // Актуальные вопросы совершенствования медицинской помощи и профессионального медицинского образования: Сборник тезисов VI Междисциплинарного медицинского форума, Белгород, 10–11 марта 2021 года / Под редакцией Н.И. Белоусова, Н.И. Жернаковой, О.А. Ефремовой. – Белгород: Белгородский государственный национальный исследовательский университет, 2021. – С. 95-96.

4. Образцова, Л. А. Кардиалгический синдром как проявление вегетативной дисфункции при НДСТ / Л. А. Образцова, **И. В. Мальцева** // Scientist (Russia). – 2021. – № 4(18). – С. 13.

5. **Мальцева, И. В.** Клинико-лабораторные особенности течения НДСТ у лиц поколения Z / И. В. Мальцева, Е. Ф. Котовщикова // Scientist (Russia). – 2021. – № 4(18). – С. 21.

6. Сердюк, Д. А. Изучение взаимосвязи умственной работоспособности при НДСТ различной степени выраженности у лиц молодого возраста / Д. А. Сердюк, **И. В. Мальцева** // Scientist (Russia). – 2021. – № 4(18). – С. 22.

7. Влияние уровня мозгового нейротрофического фактора BDNF на психовегетативный статус и нервно-психические расстройства у студентов-медиков с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / **И. В. Мальцева**, И. И. Шереметьева, Е. Ф. Котовщикова [и др.] // Бюллетень медицинской науки. – 2022. – № 1(25). – С. 75-82.

8. **Мальцева, И. В.** НДСТ как фактор риска развития психовегетативных расстройств и хронической ишемии головного мозга у лиц молодого возраста / **И. В. Мальцева,** Н. А. Ломакина // Терапия. – 2022. – Т. 8, № S7(59). – С. 59-60.

9. Паксеева, Я. В. Уровень BDNF при различных психовегетативных расстройствах у лиц молодого возраста с НДСТ / Я. В. Паксеева, **И. В. Мальцева** // Scientist (Russia). – 2022. – № 2(20). – С. 147-151.

10. Хроническая ишемия головного мозга у лиц молодого возраста с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / **И. В. Мальцева**, И. И. Шереметьева, Е. Ф. Котовщикова [и др.] // Терапия. – 2022. – Т. 8, № 10(62). – С. 31-40 **(№ 2652 Перечень ВАК от 27.05.2024, с 01.02.2022, 3.1.18. Внутренние болезни. К 2).**

11. Роль моноцитов в развитии психовегетативных расстройств у лиц молодого возраста с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / **И. В. Мальцева**, И. И. Шереметьева, Е. Ф. Котовщикова [и др.] // Российский медицинский журнал. – 2023.– Т. 29, № 1. – С. 5-16 **(№ 2376 Перечень ВАК от 27.05.2024, с 26.01.2023, 3.1.18. Внутренние болезни. К 1).**

12. Проблема дисциркуляций в вертебробазилярном бассейне, ассоциированная с недифференцированной формой дисплазии соединительной ткани: обзор литературы / Е. В. Буйлова, Е. Ф. Котовщикова, **И. В. Мальцева**, Н. А. Ломакина // Сибирское медицинское обозрение. – 2023. – № 2(140). – С. 25-35 **(№ 1052 Перечень МБД от 31.12.2023, Scopus. К 2).**

13. **Мальцева, И. В.** Психовегетативных расстройств при недифференцированной дисплазии соединительной ткани у лиц молодого возраста (18-21 года) / **И. В. Мальцева,** Е. Ф. Котовщикова, А. А. Селезнева // Терапия. – 2023. – Т. 9, № S3(65). – С. 261-262.

14. **Мальцева, И. В.** Астенический синдром у лиц молодого возраста с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / **И. В. Мальцева,** Е. Ф. Котовщикова, М. Н. Нечаева // Бюллетень медицинской науки. – 2023. – № S3. – С. 72-73.

15. Роль дефицита железа в развитии психовегетативных и других нарушений нервной системы у женщин молодого возраста с НДСТ / **И. В. Мальцева,** Е. Ф. Котовщикова, Я. В. Паксеева [и др.] // Бюллетень медицинской науки. – 2023. – № S3. – С. 74-76.

ПАТЕНТЫ, БАЗЫ ДАННЫХ

16. Патент № 2803075 C1 Российская Федерация, МПК A61B 5/107. Способ определения группы риска по развитию хронической ишемии головного мозга среди лиц молодого возраста: № 2022130457: заявл. 23.11.2022: опубл. 06.09.2023 / **И. В. Мальцева,** Е. Ф. Котовщикова, И. И. Шереметьева, И. В. Смагина; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

17. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2021620372 Российская Федерация. Особенности психоэмоционального статуса и оценка состояния вегетативной нервной системы у студентов 2-3 курсов АГМУ с недифференцированной дисплазией соединительной ткани: № 2021620200: заявл. 16.02.2021: опубл. 02.03.2021 / **И. В. Мальцева**, Е. Ф. Котовщикова, Н. А. Ломакина, М. К. Тарасова; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

18. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2021621144 Российская Федерация. Результаты клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования психовегетативных нарушений у лиц молодого возраста с недифференцированной дисплазией соединительной ткани: № 2021621028: заявл. 25.05.2021: опубл. 31.05.2021 / **И. В. Мальцева**, Е. Ф. Котовщикова; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

БЦА – брахиоцефальные артерии
ДСТ – дисплазия соединительной ткани
ЖДА – железодефицитная анемия
ЗМА – задняя мозговая артерия
НДСТ – недифференцированная дисплазия соединительной ткани
ОА – основная артерия
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
ОШ – отношение шансов
ПА – позвоночная артерия
СВД – синдром вегетативной дисфункции
СМА – средняя мозговая артерия
ХИГМ – хроническая ишемия головного мозга
ЦВЗ – цереброваскулярные заболевания
ЭЭГ – электроэнцефалография
BDNF – мозговой нейротрофический фактор
IL– интерлейкин
NSE – нейронспецифическая енолаза
RI – индекс резистентности
TNF-α – фактор некроза опухоли альфа
Vps – пиковая систолическая скорость кровотока

Автореферат напечатан по решению диссертационного совета Д 21.2.001.01
ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России от _____ г.

Отпечатано в ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет»
Минздрава России
656038, г. Барнаул, проспект Ленина, д. 40, каб. 105

Подписано в печать _____г.
Формат 60х90/16. Бумага офсетная. Печать ризографическая. Заказ № 77.
Объем 1,0 п.л. Гарнитура Таймс Нью Роман. Тираж 100 экз.